

Immunthyreoiditis Hashimoto

UPDATE 2011

Ein Wegweiser für Ärzte und ihre Patienten

Prof. Dr. med. Armin E. Heufelder
Innere Medizin – Endokrinologie - Diabetologie - Rheumatologie
Am Kosttor 1
80331 München
Tel. 089-170232370
E-mail : info@prof-heufelder.de
Homepage: www.prof-heufelder.de

Einführung

Die Immunthyreoiditis Hashimoto gilt gemeinhin immer noch als Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, deren Pathogenese in Dunkeln liegt und deren Verlauf nicht beeinflusst werden kann. Nach gängiger Praxis wird den betroffenen Patienten daher mitgeteilt, dass eine Behandlungsnotwendigkeit nur dann bestehe, wenn sich eine Hypothyreose abzeichne. In diesem Fall ließen sich die Beschwerden durch die Einnahme von L-Thyroxin beheben. Sonstige Behandlungsoptionen bestünden nicht und seien auch nicht erforderlich. Wird (mit oder ohne Substitution von Schilddrüsenhormonen) biochemisch eine normale Schilddrüsenfunktion festgestellt, geben dennoch weiter bestehende Symptome, Beschwerden und Befindensstörungen meist Rätsel auf und werden dann oft psychosomatischen Ursachen zugeordnet. „Die Beschwerden der Patientin sind nicht durch eine Hypothyreose zu erklären und damit nicht der Schilddrüse zuzuordnen“, so oder ähnlich lautet das immer wiederkehrende Fazit in Arztbriefen, auch von Fachärzten und spezialisierten Thyreologen. Die betroffenen Patienten bleiben mit ihren Beschwerden in einer frustrierenden Situation zurück: obwohl sie sich krank fühlen, kann die moderne Medizin an ihnen nichts Auffälliges finden und ihnen keine wirksame (und schon gar keine kausal orientierte) Behandlungsoption anbieten. Sie fühlen sich nicht zu Unrecht fehldiagnostiziert, nicht verstanden und nicht ernst genommen.

Diese unbefriedigende Situation hat in unserem Zentrum im Jahre 1998 ein Projekt begründet, in dem seitdem die Symptome und Beschwerden aller unserer Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis (HT) detailliert erfasst werden, ebenso wie das Ansprechen auf verschiedene Behandlungsprotokolle. Mittlerweile umfasst die Datenbasis über 5680 Frauen und Männer mit biochemisch und sonographisch dokumentierter Immunthyreoiditis. Dieser Fundus an anamnestischen, klinischen, biochemischen und bildgebenden Daten erlaubt es, das Krankheitsbild der HT und ihrer assoziierten Komorbiditäten genauer zu charakterisieren und damit zu einer der

Pathophysiologie und unseren Patienten besser gerecht werdenden Versorgungsform zu gelangen.

Definition

Die Immuntireoiditis Hashimoto ist die häufigste, zur Unterfunktion der Schilddrüse führende Autoimmunerkrankung. Es handelt sich um eine systemische Autoimmunerkrankung mit zellulärer Infiltration der Schilddrüse und Bildung von Autoantikörpern gegen bestimmte Schilddrüsenproteine (Thyreoperoxidase, Thyreoglobulin, u.a.). Eng assoziiert sind Autoimmunreaktionen gegen bestimmte extrathyreoidale Gewebe (Magen, Dünndarm, Haut, Nebennierenrinde, Speicheldrüsen, Betazellen des Pankreas, Hypophyse, Bindegewebe, Ovarien u.a.). Selten kommt es zu einem immunvermittelten Entzündungsprozeß des orbitalen Binde-, Fett- und Muskelgewebes (endokrine Orbitopathie; EO).

Epidemiologie

Die Prävalenz der HT in der Bevölkerung ist insbesondere abhängig vom Alter und Geschlecht. In Mitteleuropa ist die HT bei Frauen zwischen 40 und 60 Jahren mit einer Prävalenz von 7-15% die häufigste Autoimmunerkrankung überhaupt. Je nach geographischer Region, Rasse, Jod- und Selenversorgung sowie externen Einflüssen variieren diese Angaben jedoch erheblich. Für Deutschland liegen keine gesicherten Angaben zur Häufigkeit der Erkrankung vor. Frauen erkranken 7-10mal häufiger als Männer, die Manifestationsgipfel liegen in Phasen der Hormonumstellung (Pubertät, postpartal, nach Beginn oder Beendigung der hormonellen Antikonzeption, perimenopausal). Eine EO ist bei genauer klinischer Untersuchung in subtiler Ausprägung bei einigen Patienten mit HT nachweisbar. Eine höhergradige EO mit progredientem Verlauf ist bei HT jedoch selten.

Pathogenese der Hashimoto-Thyreoiditis

Für die HT besteht eine polygenetische Prädisposition (HLA-Gene u.a.). Zwillingsstudien aus Dänemark, Kanada und Kalifornien weisen auf die im Vergleich zu Umweltfaktoren größere Bedeutung der Genetik hin und

unterstreichen die auffällige Häufung von Autoimmunerkrankungen bei erstgradigen Verwandten von Patienten mit HT. Auf dem Boden dieser permissiv wirksamen genetischen Prädisposition können Triggerfaktoren die Manifestation der HT in Gang setzen bzw. die Schwelle zur Manifestation der Erkrankung absenken. Hierzu zählen beispielweise virale oder bakterielle Infektionen des Respirations- und Gastrointestinaltraktes (Coxsackie-Viren, Adenoviren, HTLV-Viren, Yersinien, Campylobacter, u.a.), die das Immunsystem aufgrund von Epitop-Homologien zwischen den viralen bzw. bakteriellen Hüllproteinen und Thyreozytenproteinen fehlleiten können. Weitere manifestationsfördernde Faktoren sind der Nikotinkonsum (4-7-fache Risikoerhöhung), eine oft unbemerkte Iod-Kontamination und körperlicher oder psychischer Stress. Das Vorhandensein bestimmter genetischer Polymorphismen, insbesondere in Genen, die an der Immunregulation und Entzündungskontrolle beteiligt sind, wirkt permissiv bzw. verstärkend auf den Immunprozeß.

An der Initiierung und Perpetuierung des intrathyreoidalen Immunprozesses bei HT sind vorrangig dendritische Zellen und B-Zellen in der Schilddrüse und in den regionalen Lymphknoten beteiligt, die Antigene aufnehmen, prozessieren und gegenüber T-Zellen präsentieren. Als Folge hiervon kommt es zur Sekretion zahlreicher proinflammatorischer Zytokine und Chemokine, zur Neovaskularisation und zur Hochregulation endothelialer Adhäsionsmoleküle als entscheidendem Schritt auf dem Weg zur Nachrekrutierung von T-Zellen in die Schilddrüse. Die Bildung von hochaffinen oligoklonalen Antikörpern durch B-Lymphozyten und Plasmazellen in der Schilddrüse, den regionalen Lymphknoten und in Leber, Milz und Knochenmark erfolgt unter dem Einfluß eines dafür günstigen Zytokinmilieus, an dessen Orchestrierung und Verstärkung der intrazelluläre Transkriptionsfaktor NF κ B wesentlichen Anteil hat. Als Folge des intrathyreoidalen Entzündungsprozesses resultiert bei der HT ein massiv erhöhter intrathyreoidaler oxidativer Stress, der die Freisetzung hochreaktiver freier Radikale, immunregulatorischer Zytokine und Chemokine sowie vasoaktiver Peptide verstärkt und eine T-Zell-Dysbalance (meist vom TH-

1-Typ) unterhält. Eine wesentliche Rolle spielen auch gestörte Apoptose-Mechanismen in Thyreozyten und infiltrierenden immunregulatorischen Zellen.

Der initiale Schädigungsmechanismus der Thyreozyten bei HT ist bislang ungeklärt. Als wahrscheinlich gelten direkte virale und zelluläre zytotoxische Effekte, möglicherweise vermittelt über Komplement-fixierende Antikörper. Hierbei werden die normalerweise intrazellulär sequestrierten Thyreozytenproteine intrathyreoidal und in die systemische Zirkulation freigesetzt. Bei genetisch prädisponierten Personen mit fehlerhafter Autoantigen-Toleranz kann dies einen progredienten Immunprozeß in Gang setzen. Dieser Prozeß wird erleichtert, wenn die endogenen Gegenregulationsmechanismen (antioxidative Schutzsysteme) nicht in der Lage sind, genügend kompensatorisch bzw. autoregulatorisch zu wirken. In Fall einer viralen oder bakteriellen Triggerung kann selbst nach erfolgreicher Elimination des auslösenden Agens eine persistierende und progrediente, durch zytotoxische T-Zellen oder Komplementbestandteile vermittelte Thyreozytendestruktion resultieren.

Lichtmikroskopisch fällt bei der Betrachtung von HT-Histologien ein geschwollener“ Aspekt vieler Thyreozyten im Sinne von sog. Hürthle-Zellen auf. Dies sind oxyphile (onkozytäre) Zellen mit fein-granulärem eosinophilem Zytoplasma. Elektronenmikroskopisch zeigen diese oxyphilen Thyreozyten eine starke Vermehrung und Vergrößerung der Mitochondrien. Biochemisch weisen oxyphile Thyreozyten eine gesteigerte Aktivität von Enzymen der Atmungskette (u.a. Cytochrom C-Oxidase, Succinat-Dehydrogenase) auf. Die oxyphile Zellveränderung ist kein auf die Schilddrüse begrenztes Phänomen, sondern kommt auch in Nieren-, Leber- und Lungenzellen sowie im Speicheldrüsen- und Nebenschilddrüsengewebe vor. Die oxyphile Veränderung weist auf einen hohen intrazellulären oxativen Metabolismus mit Produktion hochreaktiver Sauerstoffverbindungen hin. Wie in anderen Geweben sind diese Prozesse Ausdruck und Folge von anhaltenden Entzündungsprozessen, Gewebszerstörung, Zell-Apoptose, degenerativen Veränderungen und Zellalterung. Oxyphil veränderte Thyreozyten sind somit keine HT-spezifische

Besonderheit, signalisieren jedoch, dass die Thyreozytenverbände im Rahmen der ablaufenden Immunreaktion unter starker oxidativer Belastung stehen und ihre physiologischen Funktionen aufgrund reduzierter Energiegewinnung nur noch eingeschränkt vollführen können. Diese intrazellulären Veränderungen beeinträchtigen die Membranintegrität der Thyreozyten und induzieren zelluläre Lecks mit Freisetzung intrathyreoidaler Proteine. Darüber hinaus triggern Energiemangel und oxidativer Streß die intrazelluläre Apoptose-Kaskade und damit einen komplexen, kaskadenhaft ablaufenden und irreversiblen Mechanismus hin zum programmierten Zelltod. Detaillierte molekulargenetische Untersuchungen konnten an benignen oxyphilen Thyreozyten nachweisen, dass die mitochondriale Genexpression und insbesondere die nukleären und mitochondrialen Gene der Atmungskette bei HT auf breiter Front überexprimiert sind und eine massive Steigerung des aeroben oxidativen und nitrosativen Stoffwechsels erkennen lassen. Neben Enzymen der Atmungskette waren auch Enzyme der Glykolyse und zahlreiche andere für Stoffwechselprozesse (u.a. Zitronensäurezyklus, oxidative Phosphorylierung) relevante Enzyme hoch reguliert. Interessanterweise ist die mitochondriale Proliferation in oxyphilen Zellen aber nicht mit einer verbesserten zellulären Funktion verknüpft, sondern Ausdruck einer defizitären zellulären Energiegewinnung mit daraus resultierendem hohem oxidativem Streß. Ursache hierfür könnte unter anderem eine fehlerhafte oder falsch koordinierte Transkription und Replikation der mitochondrialen DNA sein. Bereits in früheren Untersuchungen war eine reduzierte mitochondriale ATP-Synthese und eine Störung des mitochondrialen Protonen-Gradienten in oxyphilen Zellen aufgefallen.

FAZIT

Die klassischen und erweiterten klinischen Symptome und Beschwerden von Patienten mit HT sind heute im Detail bekannt, ebenso wie die häufig assoziierten Co-Morbiditäten (Tabelle 1 und 2). Die leider noch häufig vertretene Meinung, die HT sei eine belanglose, ohnehin nicht beeinflussbare und wenn nötig mit Schilddrüsenhormon zu kompensierende Erkrankung ist

unangemessen und längst überholt. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese, zur frühzeitigen Risikostratifizierung, zur Bedeutung von Genetik, Nikotinkarenz und oxidativem/nitrosativem Streß (Tabellen 3-6) markieren die wissenschaftliche Grundlage für bislang vernachlässigte, ganzheitliche Präventions- und Therapiestrategien. Auf dieser Basis sind heute sowohl allgemeine als auch individuell abgestimmte immunregulatorische und entzündungshemmende Behandlungsempfehlungen möglich (Tabelle 7 und 8).

Durch den gezielten, möglichst frühzeitigen Einsatz eines an der mittlerweile besser verstandenen Pathophysiologie orientierten, multimodalen Behandlungskonzeptes lassen sich bei der HT beachtliche Remissionsquoten und hohe Stabilisierungsraten erzielen. Nahezu immer bewirken diese Maßnahmen eine entscheidende, nachhaltige Verbesserung des Allgemeinbefindens, der Begleiterkrankungen sowie der Lebensqualität. Die so erreichbaren Verbesserungen der individuellen Lebenssituation sind enorm und für viele Betroffene eine große Erleichterung. Aber auch medizinökonomisch sind die Auswirkungen günstig: die vornehmlich auf Kostenminimierung bedachten Krankenkassen stellen eine rückläufige Leistungsanspruchnahme des medizinischen Versorgungsapparates durch frustrierte Patienten fest.

Autorenadresse:

Prof. Dr. med. Armin E. Heufelder und Kollegen
Innere Medizin – Endokrinologie - Diabetologie - Rheumatologie
Am Kosttor 1
80331 München
Tel. 089-170232370
E-mail : info@prof-heufelder.de
Homepage im Internet: www.prof-heufelder.de

Tab. 1: Klinische Merkmale der Hashimoto-Thyreoiditis

- Klassische Symptome einer Hypothyreose
- „Atypische“ Symptome als Folge der Immun- und Hormondysbalance
- Gehäuftes Auftreten extrathyreoidaler autoimmuner Manifestationen (Vitiligo, Zöliakie, atrophische Gastritis, Colitis, Immunadrenalitis, Ovarialinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1, systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, reaktive Arthritiden, Alopecia areata u.a.)
- Manifestation in Hormonumstellungsphasen und nach Iodkontamination
- Typische Augenzeichen einer endokrinen Orbitopathie (selten)
- Struma diffusa (sog. „klassische“ HT) oder Schilddrüsenatrophie

Tab. 2: Häufige Co-Morbiditäten bei Hashimoto-Thyreoiditis

- Erschöpfungssyndrom, Energielosigkeit, Antriebsmangel
- Dysthymie, Dysphorie, Angst-/Panikstörung
- Kognitive Dysfunktion, Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Denkblockaden
- Myalgien, Arthralgien, sensorische Neuropathie
- Verdauungsbeschwerden, Völlegefühl, Blähungen
- Gesteigerte Infektneigung, „Grippegefühl“,
- Subfebrile Temperaturen, „Entzündungsgefühl“
- Libidomangel, Schwitzen, Frieren
- Gewichtszunahme, Vermehrung der viszeralen Fettgewebsdepots
- Flüssigkeitseinlagerungen, „zyklische Ödeme“, Schwellungsneigung
- Allergische und entzündliche Hauterkrankungen (Dermatitis herpetiformis, Rosacea u.a.)
- Haarausfall (diffus oder umschrieben)
- Herzstolpern, Herzsagen, Herzpochen, Herz“flattern“
- Enge- und Beklemmungszustände beim Einatmen

Tab. 3: „Etablierte“ Pathomechanismen bei Hashimoto-Thyreoiditis

- Th1/Th2-Dysbalance mit Th-1-Dominanz
- T-Zell-abhängige Zytotoxizität
- Komplement-vermittelte Zytotoxizität
- TPO- und Tg-Antikörperbildung
- Unregulierte Apoptose der Thyreozyten
- Überschießende Bildung pro-inflammatorischer Zytokine/Interleukine
- Mitochondrienstörung mit erhöhtem oxidativem Streß und reduzierter zellulärer Energiegewinnung

Tab. 4: Vermutete Pathomechanismen bei Hashimoto-Thyreoiditis und den assoziierten Co-Morbiditäten

- Direkte Zytotoxizität durch infektiöse Erreger (Viren, Bakterien, u.a.)
- „Molecular mimikry“ durch Epitop-Homologien zwischen exogenen und endogenen Proteinen
- Präsentation intrazellulärer Thyreozytenproteine (durch Leck oder Destruktion von Thyreozyten)
- Unregulierter oxidativer Streß durch Selenmangel
- Erhöhter nitrosativer Stress (durch induzierbares Stickstoff-Monoxid und Peroxynitrit)
- Hochregulation von Cyclooxygenasen
- Mitochondrienblockade mit intrathyreozytärem Energiemangel durch Störung der Atmungskette und des Zitratzyklus
- Modifikation von Thyreozyten-Membranproteinen (Glykosylierung, Citrullinierung, oxidative Modifikation von Fettsäuren, Methylierungsstörung)
- Erhöhte Mutationsrate in der Zellkern-DNA und im mitochondrialen Genom
- Zentrale und periphere Neurotoxizität durch Peroxynitrit und andere oxidative Schädigungsmechanismen
- Störung der Blut-Hirn-Schranke und vaskulitische Phänomene bei „Hashimoto-Encephalopathie“
- Störung der Steroidhormon-Biosynthese durch 7α -Hydroxylasehemmung
- Störung der Häm-Synthese
- Hemmung von neuronalem und endothelialelem NO
- Anstieg des asymmetrischen Dimethylarginins (ADMA) durch Abbaublockaden
- Überaktivität der NMDA-Rezeptoren

- Nitrosierung von Tyrosin (Blockade der Iodbindungsstelle führt zu reduziert bioaktivem Schilddrüsenhormon)
- Nitrosierung von Tyrosin und Tryptophan, Hemmung des Enzyms Tryptophan-Hydroxylase (dadurch reduzierte Bildung von Neurotransmitter- und Hormon-Präkursoren wie Serotonin, Dopamin, Melatonin, Melanin, Noradrenalin, Adrenalin, NAD, NADP)

Tab. 5: Biochemische Diagnostik zur Erfassung von oxidativem und nitrosativem Stress und gestörter Immunregulation bei entzündlichen und Autoimmunerkrankungen

- Selen und Zink (intrazellulär in Erythrozyten)
- 25-OH-Vitamin D3 im Serum
- Homocystein im Serum
- Ox-LDL im Serum
- 4-Hydroxynonenal im Urin
- Nitrotyrosin im Serum
- Methylmalonsäure im Urin
- Citrullin im Urin
- Omega-3-Index (in Erythrozytenmembranen)
- Coenzym Q10 (cholesterinkorrigiert)

Tab. 6: Indikatoren eines ungünstigen Verlaufes beim Hashimoto-Thyreoiditis (geringere Remissionswahrscheinlichkeit, erhöhtes Destruktionspotential, häufigere Co-Morbiditäten)

- Nikotinabusus
- Hoher körperlicher / metabolischer / psychischer Streß
- Persistierend hoher TPO-Antikörpertiter
- Persistierend starke Hypervaskularisation und Echoarmut im Farbduplex-Ultraschall
- Vorliegen extrathyreoidaler autoimmuner Manifestationen
- Vorliegen von Mangel-/Fehlernährung, Insulinresistenz, gonadalen Hormondefiziten, Mikronährstoff-Defiziten, Aminosäure-Defiziten

Tab. 7: Allgemeine Empfehlungen für die Behandlung der HT

- Frühzeitige, ausreichend hohe Zufuhr von Selen (200-300 µg/Tag) unabhängig von der Schilddrüsenfunktionslage sowie von 25-OH-Vitamin D3 (2500-5000 IE/Tag) mit Ziel-Serumspiegel zwischen 50 und 80 ng/ml.
- Frühzeitiger Ausgleich des Schilddrüsenhormonmangels (TSH > 3 mU/L) mit Levothyroxin (TSH-Zielbereich 0,4 – 1,5 mU/L)
- Nikotinkarenz
- Gesundheitsorientierter Lebensstil

Tab. 8: Individuelle Empfehlungen für die Behandlung der HT

- Individuelle Optimierung von Ernährung, körperlicher Fitneß, psychischer Stabilität, Mikronährstoff- und Aminosäuren-Defiziten
- Individueller Ausgleich eines Mangels bzw. einer Dysbalance der gonadalen Steroidhormone (Progesteron, Östradiol, Testosteron, DHEA) mit natürlichen, körperidentischen Wirkstoffen
- Individuelle Maßnahmen zur Entzündungshemmung, zur Verbesserung der systemischen antioxidativen Kapazität und der zellulären Energiegewinnung
- Individuelle Maßnahmen zur Hemmung von nitrosativem Streß
- Individuelle Maßnahmen zur Balancierung eines gestörten Immunsystems (Immunregulation, Immunmodulation)
- Individuelle Maßnahmen zur Wiederherstellung der Balance im gastrointestinalen Immunsystems